Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Postoperative Schmerzbekämpfung mit epiduralem Piritramid (Dipidolor®)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DIETER WELLINGER
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0068

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Postoperative Schmerzbekämpfung mit epiduralem Piritramid (Dipidolor®)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DIETER WELLINGER
aus Stuttgart

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Eulert

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Diese Arbeit ist meiner langjährigen Freundin Jutta gewidmet. Ich danke Ihr für die Geduld, Zuwendung und Liebe die Sie mir entgegengebracht hat.

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

a) Kurzer geschichtlicher Abriß der epiduralen Opiatgabe 1

b) Die Eigenschaften von Piritramid (Dipidolor R) 4

c) Die Vorzüge epiduraler Analgesie 7

II Material und Methode

a) Patienten und Diagnosen 9

b) Anaesthesie und Infusionsbehandlung 11

c) Untersuchungsablauf 12

d) Erfassung von Streßparametern 13

III Ergebnisse

a) Epidurale Piritramid-Analgesie 15

b) Blutgase 18

c) Andere Streßparameter (Freie Fettsäuren, freies Glycerin, Blutzucker) 2o

d) Freie Fettsäuren und freies Glycerin 22

e) klinische Beobachtungen 24

IV Diskussion

a) Vergleich von Piritramid mit Leitungsanaesthetika 28

b) Vor- und Nachteile der periduralen Analgesie 29

c) Zusammenfassung 33

V Literaturverzeichnis 34

UNIV. LIBRARY KIEL

E I N L E I T U N G

a) Kurzer geschichtlicher Abriß der epiduralen Opiatgabe

Mit Operationen sind zwangsläufig postoperative Schmerzen verbunden, die für den Patienten eine ungeheure Belastung bedeuten. Besonders bei Operationen im Thoraxbereich entstehen diese Schmerzen dann postoperativ bei der Atmung. Schmerz bedeutet aber für den Frischoperierten einen zusätzlichen Streß, was mit einer Adrenalinausschüttung einhergeht. Diese Adrenalinausschüttung bewirkt eine Vasokonstriktion, d. h. die frisch operierten Gewebe werden nicht mehr genügend durchblutet und außerdem kann dies über saure Stoffwechselmetaboliten zu einer metabolischen Acidose führen.

Solche Situationen gilt es in der postoperativen Schmerzbekämpfung in den Griff zu bekommen, auch im Sinne einer frühzeitigen Mobilisation der Patienten, um die Gefahr einer Thromboseentstehung möglichst gering zu halten. [1)]
Daher wurde in diesen Fällen bisher hochdosierte stark wirkende Analgetika eingesetzt. Diese Analgetika (meist Opiate) können aber Atemdepression, Kreislaufsymptome, vegetative Begleitsymptome und andere Nebenwirkungen

---

1) W. F. Henschel: Zur Problematik einer optimalen postoperativen Schmerzbekämpfung, in: Postoperative Schmerzbekämpfung - Bericht über das V. Internationale Bremer NLA - Symposium vom 21. bis 23. Mai 1971, Teil I
F. K. Schattauerverlag Stuttgart - New York 1972

verursachen und so den Heilungsprozeß stark beeinträchtigen und verlängern. [1)]
Morphium löst zum Beispiel bei 34 % der Patienten Erbrechen aus, Pethidin sogar in 54 % der Fälle. Wären diese Nebenwirkungen nicht vorhanden, so hätte man in Morphium ein ideales postoperatives Analgetikum. [2)] Da diese Nebenwirkungen bekannt waren, wurde schon sehr früh nach Alternativen für eine Schmerzbehandlung gesucht. So wurde z. B. von Läwen 1912 die Periduralanaesthesie als Alternativmethode vorgestellt.[3)] Später wurde diese Methode durch Cleland 1949, Bonica 1953, Ucar 1953 und Bromage 1954 verfeinert und durch die Entwicklung lang wirkender Lokalanaesthetika bis heute fortgeführt.[4)]

---

1) M. Zenz, S. Piepenbrock, B. Otten und G. Otten: Epidurale Morphininjektion zur Schmerzbekämpfung in: Fortschritte der Medizin, 98. Jg. 1980, Nr. 9

2) W. F. Henschel, 1972

3) A. Läwen: Über die Verbindung der Lokalanaesthesie mit der Narkose, über hohe Extraduralanaesthesie und epidurale Injektionen anästhesierender Lösungen bei tabischen Magenkrisen.
in: Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie 80,191,1912

4) M. H. Holmdahl und J. Moddig: The role of regional block versus parenteral analgesics in patient management with special emphasis on the treatment of postoperative pain.
in: The British Journal of Anaesthesiology 1975, 47, 264

Sensationell war dann die Entdeckung von spezifischen Opiat - Rezeptoren in der Substancia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks durch Snyder 1975.[1)]
Auf Grund dieser Entdeckung wurde von Kaplan, Behar, Wang et. al. fieberhaft an der Weiterentwicklung der Schmerzbekämpfung im Rückenmark gearbeitet, und zwar nicht wie bisher mit Lokalanaesthetica, sondern natürlich mit den verschiedensten Opiaten, da ja nun bekannt war, daß dafür spezifische Rezeptoren im Rückenmark vorhanden sind.

Insgesamt ist festzustellen, daß die intrathekale und peridurale Opiatinjektion bei allen veröffentlichten Untersuchungen eine sehr gute Analgesie ergibt.
Die Opiate, die bereits zur epiduralen Analgesie verwendet wurden, sind neben Morphin, Nicomorphin, Pethidin, Fentanyl, Codein u. v. a.Teilweise wurden diese Opiate nur im Tierversuch getestet.[2)]
Ein für die postoperative Schmerzbekämpfung ideales Medikament müßte nach Henschel folgende Bedingungen erfüllen: [3)]

---

1) S. H. Snyder: Opiate receptor in normal and drug altered brain function. in: Nature 257, 185, 1975
und
S. H. Snyder: Opiate receptors in the brain. in: The New England Journal of Medicine 296, Nr. 5, 1977, 266

2) M. J. Cousins, L. E. Mather, C. J. Glynn, P. R. Graham: Selective spinal analgesia. in: The Lancet 1979/I 1141

3) W. F. Henschel: 1972

- große therapeutische Breite
- schneller Wirkungseintritt
- hohe Wirkungsintensität
- lange Wirkungsdauer
- keine Atemdepression
- keine Kreislaufwirkungen
- keine Suchterzeugung
- lokale Verträglichkeit

Für die vorliegende Untersuchung stellt sich die Frage, wie Piritramid bei epiduraler Gabe diese Forderungen erfüllt

b) Die Eigenschaften von Piritramid (Dipidolor ^{R})

Piritramid (Dipidolor^{R}) ist ein tertiäres Amin aus der Diphenylpropylamin - Serie. Es wird als stark wirksames Analgetikum bei postoperativen Schmerzen in der allgemeinen und speziellen Chirurgie, bei Verletzungen, Verbrennungen, Tumoren, Metastasen und bei allen Schmerzen, die mit weniger potenten Analgetika nicht beherrscht werden können, verabreicht. Die Applikation erfolgt i. m. [1)]
Als Nebenwirkung ist nach P. Lübke und K. Bihler [2)] in 46 % der Fälle Sedierung zu verzeichnen.

---

1) Fa Janssen GmbH, Düsseldorf

2) P. Lübke und K. Bihler: Klinische Erfahrungen mit Dipidolor. in: Postoperative Schmerzbekämpfung - Bericht über das V. internationale Bremer NLA - Symposium vom 21. bis 23. Mai 1971, Teil I ; F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1972

Andere Nebenwirkungen wie Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel wurde von Ihnen nicht beobachtet. Zum gleichen Ergebnis kam auch B. Kay [1]. Außerdem wurde von ihm teilweise eine partielle Abhängigkeit bei einer Anwendung über 6 - 10 Wochen mit Dosen von 15 - 20 mg beobachtet, ebenso euphorische Stimmungszustände.
Zu einem anderen Ergebnis kam P. A. Janssen. Er stellte Obstipation, Nausea, Erbrechen, Hypotonie, Miktionsbeschwerden, Bradycardie, Atemdepression, Abhängigkeit und Entzugssyndrom als Nebenwirkungen fest.[2]

Als Wirkungsweise von Piritramid kann man eine sehr starke Analgesie, einen raschen Wirkungseintritt und eine lange Wirkungsdauer (6 - 8 Stunden) angeben. Im therapeutischen Dosisbereich kommt es klinisch weder zu Atemdepression noch zu einer Beeinflussung des kardiovaskulären Systems. Bei einer versehentlichen Überdosis sind zwei Antidote nämlich Lorfan^{R} und Narcanti^{R} bekannt.

---

1) B. Kay: A clinical investigation of Piritramide in the treatment of postoperative pain.
in: Postoperative Schmerzbekämpfung, Schattauer 1972

2) P. A. J. Janssen: Piritramide (R3365), a potent analgesic with unusual chemical structure.
in: Journal of Pharmacocinetics and Pharmacology 13, 1961, 513

Gibb[1] zeigte in einer Untersuchung, daß 15 mg Piritramid äquianalgetisch sind mit 10 mg Morphin, wobei die 15 mg Piritramid wesentlich besser von den Patienten toleriert werden als das Morphin.
In einer anderen Studie wurde von Tunstall et al.[2] gezeigt, daß 15 mg Piritramid mit 100 mg Pethidin äquianalgetisch ist. Sie stellen fest, daß nach Verabreichung von Piritramid nicht wie bei Morphin Nausea und Erbrechen auftritt.Verglichen mit Morphin hat Piritramid eine wesentlich längere Wirkungszeit von 6,5 h (Morphin 4,5 h). Nebenwirkungen wie Atemdepression u. a. wurden festgestellt, allerdings erst bei einer Verabreichung von 30 mg Piritramid i. m., und nicht, wie bei unserer Untersuchung, epidural. Euphorie wurde von Gibb nicht beobachtet.
Tunnstall berichtet weiter, daß 60 % der Patienten, die mit Piritramid intraoperativ behandelt wurden nach der Operation keine Schmerzmittel verlangten, und daß alle Patienten mit der Analgesie sehr zufrieden waren.

---

1) D. B. Gibb und N. Pikler: Piritramide - a new long - acting analgesic.
in: Anaesthesia and Intensive Care, Vol. 1, Nr. 4, May 1973

2) M. E. Tunstall und T. W. Ogg: Piritramide and Pethidine
in: Anaesthesia, 1974, Vol. 29, 728

Nach einer Untersuchung von G. Hempelmann et. al.[1] ist Piritramid bei kardiovaskulären Eingriffen geeigneter als Fentanyl, da der Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Piritramid sehr viel niedriger ist. Eine klinisch relevante Atemdepression tritt praktisch erst ab 30 mg Piritramid i. m. auf.

c) Die Vorzüge epiduraler Analgesie

Als Vorzüge der epiduralen Analgesie sind nach Zenz[2] folgende Punkte anzusehen:

- geringere Dosierung
- längere Wirkung
- keine bzw. nur geringe Sedierung
- keine motorische Blockaden
- keine Sympathicusblockade (Hypotension)
- keine Atemdepression
- keine Tachyphylaxie

---

1) G. Hempelmann, D. Kettler, H. Holzhäuser, W. Hempelmann, I. Hensel, G. Karliczek und E. Kirchner: Kombinationsnarkose mit Piritramid (Dipidolor^{R}) am Menschen; in: Neuroleptanalgesie - Spezielle Probleme - Einsatz in der nicht-operativen Medizin; Bericht über das V. internationale Bremer NLA-Symposium vom Mai 1971; F. K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1972

2) M. Zenz, S. Piepenbrock, B. Otten und R. Neuhaus: Peridurale Morphin - Analgesie I. Postoperative Phase; in: Der Anästhesist, 1981, 30, 77 - 82

Als Nachteil wäre anzuführen, daß es gelegentlich nach Opiatgabe in den Epiduralraum zu Harnverhalten kommen kann, [1] und daß die Technik der Katheteranalgesie bzw. Anästhesie zeitintensiver ist als eine systematische Inhalations- oder Neuroleptanästhesie.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung besteht darin, nun die epidurale analgetische Wirkung von Piritramid zu untersuchen, nachdem schon viele Opiate epidural mit Erfolg angewendet wurden (siehe Hole, Zenz, Hempelmann, Tunstall, Wang, Cousins, Behar und viele andere) . Die Opiate, die von den verschiedenen Autoren epidural untersucht wurden, hatten alle Nebenwirkungen, am häufigsten wurden Atemdepression festgestellt.

---

1) T. A. Torda: Epidural analgesia with morphine, a preliminary communication; in: Anaesthesia and Intensive care, 1979, Vol. 7, 367

II. MATERIAL UND METHODE

a) Patienten und Diagnosen

Es wurden 16 orthopädische Patienten (Tabelle 1) in die Untersuchung aufgenommen. 9 von diesen Patienten erhielten postoperativ 7,5 mg Piridramid epidural, 7 Patienten erhielten 15 mg Piritramid epidural.

Tabelle 1 [1)]

Pat. Nr.	Alter/ Geschl.	Diagnose	Operation
1	56/F	Luxationshüfte	Umstellungsosteot.
2	62/F	Gonarthrose li.	"
3	44/F	Dysplasiecoxarth.	Osteotomie re.
4	20/M	Chondropathia pat.	lat.Knorpeldisc.bds.
5	36/F	Fibiakopffraktur	Osteosynthese
6	39/M	Coxarthrose li.	Wegnerkappe
7	67/M	" re.	HTP re.
8	74/M	" bds.	TEP li.
9	53/F	Cox-u.Gonarthr.bds.	TEP li. Hüfte
10	29/F	Varisierung li.	Varisationsosteotomie li.
11	40/M	Dysplasiecoxarthr.	Japanprothese li.
12	68/M	Coxarthrose li.	HTP li.
13	69/F	Osteochondrose re.	Anbohrung,Spongiosaplast.
14	78/F	Gonarthrose bds.	Knietotalproth. re.
15	67/F	Beckenosteoporose	Drahtextension re.
16	45/F	Coxarthrose li.	Umstellungsosteotomie li.

1) Tabelle 1 verändert aus M. Behar, F. Magora, D. Ohlswang, J. T. Davidson: Epidural morphine in treatment of pain; in: The Lancet, March 10, 1979, 527

Patientengruppe I 7,5 mg Piritramid

Tabelle 2 [1)]

Pat. Nr.	Anästhesiezeit	OP-Zeit	Gewicht
1	5,5	2,5	52 kg
2	12	2,5	55 kg
3	11,5	1,5	59 kg
4	6,75	1,25	73 kg
5	8,5	4,5	58 kg
6	6	2,75	74 kg
7	5,5	2,25	65 kg
8	8	2	75 kg
9	7,5	2	77 kg
arithm. Mittel	7,9	2,3	65,4 kg

Patientengruppe II 15 mg Piritramid

Tabelle 3[1)]

Pat. Nr.	Anästhesiezeit	OP-Zeit	Gewicht
10	7,5	2	57
11	7,5	3,5	60
12	7	3	81
13	11	2	75
14	5	3	65
15	7	1,75	55
16	6,5	1,75	47
arithm. Mittel	7,3	2,4	62

1) Tabelle 2 und 3 verändert aus Zenz 1981

b) Anaesthesie und Infusionsbehandlung

Die Patienten wurden mit zwei Ausnahmen alle mit 0.5 mg Atropin und 1,5 mg Thalamonal bzw. 10 mg Valium prämediziert. Präoperativ wurde ihnen ein Periduralkatheter zwischen L_2/L_3 bzw. L_3/L_4 gelegt, der postoperativ bis zur Beendigung der Untersuchung liegen blieb. Es handelte sich um einen Periduralkatheter, der über eine G 18-Hustedt-Kanüle durch seitlichen Zugang eingelegt wurde. Dazu fanden Einmal-Sets von Sherwood oder Braun/Melsungen Verwendung.
Der Katheter wurde mit der Methode "des nachlassenden Widerstandes" in den Periduralraum eingeführt, nachdem der Einstichkanal zuvor mit Lidocain lokal anästhesiert wurde. Der verwendete Katheter war mit einem Millipore-Filter versehen, über den alle Injektionen durchgeführt wurden.
4 - 5 ml Bupivacain (Carbostesin) 0,5 % wurden zum Ausschluß einer intrathekalen Lage als Testdosis vorgespritzt. Anschließend wurden 20 ml Bupivacain 0,5 % c. CO_2 als Anästhetikum gespritzt. Die Anästhesiebreite bewegte sich zwischen Th_4 und Th_{10}.
Intraoperativ wurden die Patienten falls erforderlich mit 0,5 - 1,0 mg Rohypnol sediert.
Eine arterielle Kanüle versehen mit einem Dreiwegehahn wurde intraoperativ in die Arteria radialis proximal des Handgelenks gelegt, um postoperativ einen einfachen Zugang für Blutgasanalysen zu haben.

Die Infusionstherapie erfolgte intraoperativ und postoperativ je nach Lage und Blutverlust der Patienten. Der Blutverlust bewegte sich zwischen 150 ml und 2300 ml. Die Infusionstherapie bestand postoperativ aus 2 x 500 ml Tutofusin B und 500 ml Lävulose 5 % bzw. 2 x 500 ml Elomel und 500 ml OpG 6 %.

Die Patienten wurden nach der Operation sofort auf die Station verlegt und dort überwacht. Der Blutdruck und der Puls wurde am Anfang 2 Stunden lang viertelstündlich, anschließend 4 Stunden lang halbstündlich überwacht.

c) Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation mit dem Verfahren vertraut gemacht, vor allem mit einer subjektiven Schmerzskala, mit der sie postoperativ ihre Schmerzaffektion angeben sollten.
Die subjektive Schmerzskala wurde nach Scott [1] modifiziert. Der Wert 10 bedeutete ungeheuerliche Schmerzen, der Wert 0 bedeutete keine Schmerzen.
Eine halbe Stunde nach Auftreten der ersten Schmerzen wurde den Patienten die Schmerzskala ausgehändigt. Anschließend wurde aus der arteriellen Kanüle Blut entnommen und zwar einmal 2 ml in einer Einmalspritze für die Blutgasanalyse, die unmittelbar nach der Abnahme bestimmt wurde. Zweitens wurde mit einer 10 ml Spritze 2 x 4 ml Blut abgenommen für die Blutzuckerbestimmung und für die Bestimmung von freien Fettsäuren und freiem Glycerin. Der Blutzuckerwert wurde ebenfalls sofort bestimmt, während das Serum für die Bestimmung der FFS und des FGly. eingefroren wurde.

---

1) D. B. Scott, E. C. Huscisson: Graphic representation of pain; in: Pain, 1976, 175

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet, denen unterschiedliche Mengen von Piritramid verabreicht wurden. 9 Patienten erhielten 7,5 mg Piritramid epidural und 7 Patienten erhielten 15 mg Piritramid epidural.
Das Medikament wurde mit 0,9 % NaCl Lösung auf 10 ml aufgefüllt und anschließend über den Millipore - Filter in den Periduralkatheter injiziert. 1 ml Luft wurde nachinjiziert um sicher zu sein, daß die ganze Menge den Epiduralraum erreicht hat.

Die Patienten wurden nun 5 min., 15 min. und 30 min. nach der Piritramid-Injektion nach ihrem Schmerzempfinden befragt und der Wert wurde auf der Schmerzskala notiert. Nach diesem 30minütigem Intervall wurde den Patienten nochmals die gleiche Menge Blut entnommen und dieselben Parameter bestimmt.

Zum Schluß wurde den Patienten der Periduralkatheter entfernt und der Einstichkanal mit einer Kompresse abgedeckt. Die arterielle Kanüle wurde ebenfalls entfernt. Durch dieses Vorgehen sollte eine Infektion vermieden werden.

d) Erfassung der Streßparameter

Um eine objektivierbarere Schmerzeinschätzung zu bekommen wurden über die Blutentnahmen Streßparameter wie Blutzucker, freie Fettsäuren, freies Glycerin und die Blutgase bestimmt.

Im Streß, also hier bei einer Operation bzw. bei Schmerzen sind diese Schmerzparameter in charakeristischer Weise verändert. Durch die erhöhte Adrenalinausschüttung, die bis auf den 10 - fachen Wert gesteigert sein

kann, sind auch die oben erwähnten Parameter verändert (siehe w. Siegentaler),[1] R. F. Schmidt und G. Thews[2]). Adrenalin bewirkt außer seinen Wirkungen am Herz-Kreislaufsystem eine Mobilisation von Lipiden in Form von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe und eine Mobilisation von Glukose aus Glykogen. Das bedeutet, daß diese Werte im Streß, also bei starken Schmerzen, erhöht sein müssten.
Außerdem wird bei starken Schmerzen eine Hyperventilation beobachtet, die mit einer respiratorischen Alkalose einhergehen würde. Die Blutgasbestimmung ist für die Einschätzung einer Atemdepression nach Piritramid von besonderer Bedeutung.

Nach der Injektion von Piritramid sollte man eine Verminderung bzw. eine Normalisierung der Streßparameter erwarten, da der Streßreiz "Schmerz" weg ist.

Damit war die Untersuchung abgeschlossen.

---

1) W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, 298

2) R. F. Schmidt und G. Thews: Physiologie des Menschen. Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1977, 122, 663

E R G E B N I S S E

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe I wurde mit 7,5 mg Piritramid und Gruppe II mit 15 mg Piritramid behandelt.

a) Peridurale Piritramid-Analgesie

Nachdem die Patienten auf Station erste Schmerzen angaben, wurde nach 30 Minuten mit der Untersuchung begonnen.
Auf der visuellen Analogskala nach Scott war der Wert 0 mit keine Schmerzen und der Wert 10 mit sehr starken bzw. unerträglichen Schmerzen zu bewerten.

Nach periduraler Piritramidinjektion trat eine dissozierte Analgesie auf, d. h. weder Motorik noch Sensibilität der analgesierten Region waren beeinträchtigt.[1)] Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein.

Wie sich aus der Graphik ersehen läßt besteht zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied in der Zeit des Wirkungseintritts und der Wirkungsstärke des Medikaments. Die beiden Schmerzkurven bewegen sich schon nach 5 minütiger Einwirkung des Medikaments kontinuierlich auf den Nullpunkt zu.

Ein Patient (11) gab nach 30 Minuten immer noch Schmerzen an, was man mit einer nicht exakten Lage des Katheters im Periduralraum erklären kann.

Ansonsten waren alle Patienten mit der Methode sehr zufrieden und gaben eine gute Schmerzlinderung an.

---

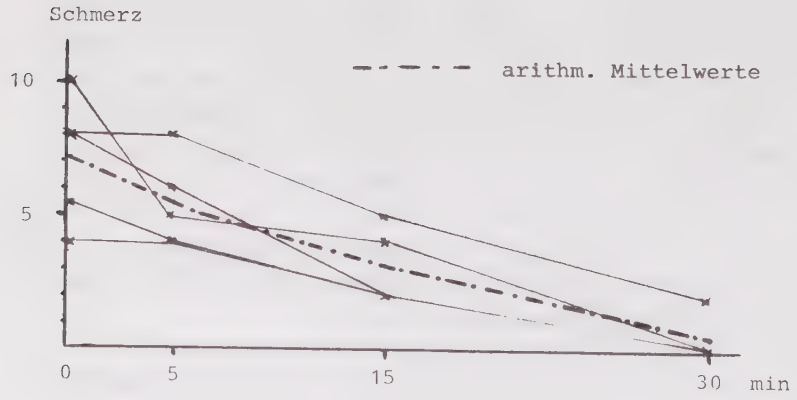
1) Zenz 1981

Patientengruppe I 7,5 mg Piritramid

Tabelle 4

Vor Piritramid		nach 5 min.	nach 15 min.	nach 30 min.
1	10	5	4	0
2	5,5	4	2	0
3	8	6	2	0
4	4	4	2	0
5	8	8	5	2
6	8	6	4	0
7	8	6	4	2
8	6	4	2	0
9	8	6	4	1
arithm. Mittel	7,05	5,4	3,2	0,5

Graphik 1[1)]



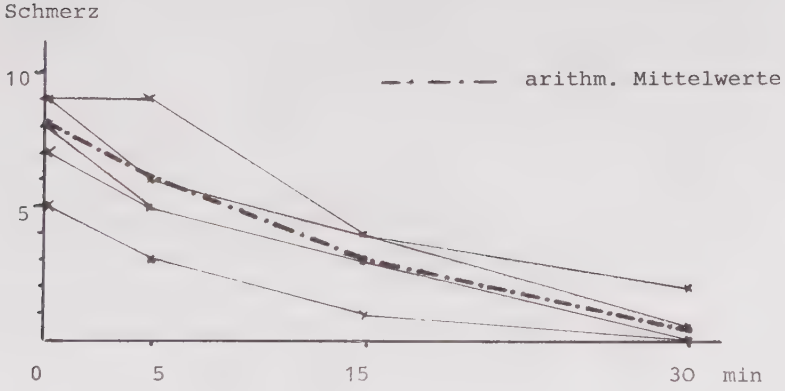
1) Graphik 1 verändert nach J. K. Wang, L. A. Nauss, L. E. Thomas: Pain relief by intrathecally applied morphin in man; in: Anaesthesiology, Vol. 30, Nr. 2, 2/ 79, 149

Patientengruppe II 15 mg Piritramid

Tabelle 5

Vor Piritramid		nach 5 min.	nach 15 min.	nach 30 min.
10	7	5	3	0
11	9	6	4	2
12	8	5	3	0
13	5	3	1	0
14	9	9	4	0,5
15	9	8	3,5	0,5
16	10	7	3	0
arithm. Mittel	8,1	6,1	3	0,4

Graphik 2[1)]



1) Graphik 2 verändert nach J. K. Wang 1979

b) Blutgase

Patientengruppe I 7,5 mg Piritramid

Tabelle 6

Pat. Nr.	pH vor	pO_2 Piritramid	pCO_2	pH nach	pO_2 Piritramid	pCO_2
1	7,77	96,6	35	7,3	76	42,3
2	7,38	67	35,6	7,36	63	37,8
3	7,38	93	38,4	7,41	94,6	31,8
4	7,25	76	63,8	7,29	83,1	35,7
5	7,4	88,3	34,3	7,36	61,3	40,1
6	7,4	58	35	7,4	96	35
7	7,4	96	33,9	7,37	89,1	42,3
8	7,46	91,3	25,2	7,47	67,7	29,6
9	7,36	64,9	38,1	7,39	75	43,4
arithm. Mittel	7,42	89,7	37,7	7,37	82,4	37,5

Patientengruppe II 15 mg Piritramid

Tabelle 7

Pat. Nr.	pH vor	pO_2 Piritramid	pCO_2	pH nach	pO_2 Piritramid	pCO_2
10	7,28	122,2	37,4	7,38	123,9	42,2
11	7,42	89,5	38,2	7,42	75,6	37
12	7,38	56,3	39,3	7,38	53,9	46,9
13	7,39	60,1	41	7,31	56	43,2
14	7,4	83,2	38	7,38	81,2	39
15	7,43	83,4	34	7,4	85,9	34,8
16	7,37	90,2	41,1	7,33	77,9	43,4
arithm. Mittel	7,38	83,5	38,4	7,37	79,2	40,9

Betrachtet man die Patientengruppe I, so verändert sich der pCO_2 nach Piritramid-Injektion überhaupt nicht, der pO_2 liegt im Normalbereich, ebenso der pH-Wert.
Es kann also gefolgert werden, daß bei einer Dosierung von 7,5 mg Piritramid epidural keine Atemdepression eintritt.

Bei Patientengruppe II, die mit 15 mg Piritramid epidural behandelt wurde stieg der pCO_2 zwar erheblich an, dies kann aber nicht allein auf eine Atemdepression zurückgeführt werden, da der pH-Wert konstant blieb bzw. nicht sauer wurde; es muß sich also vielmehr um eine metabolische Alkalose handeln, die respiratorisch kompensiert ist. Eine andere Annahme ist folgende: alle Patienten fingen nach der Piritramid-Injektion an zu schlafen, d. h. sie waren ein wenig sediert, trotzdem aber jeder Zeit ansprechbar. In dieser Schlafphase lag dann natürlich die Atemfrequenz unter dem Normalwert.
Es wurde also festgestellt, daß Piritramid bei den untersuchten epiduralen Dosierungen keine signifikante atemdepressorische Wirkung aufweist.

c) Andere Streßparameter (FFS, fGlyc., Blutzucker)

Blutzucker

Tabelle 8

Pat.Nr.	Blutzucker vor Piritramid	Blutzucker nach Piritramid
1	138	124
2	94	95
3	127	120
4	65	74
5	142	146
6	120	118
7	127	134
8	121	133
9	123	127
10	105	110
11	100	110
12	120	125
13	128	132
14	130	126
15	108	111
16	74	83
arithm. Mittel	113,8	116,7

Der Blutzucker wurde nach der Gluc - DH - Methode ^{R} bestimmt.[1)]

1) Fa. Merck Diagnostika : Glucose - Dehydrogenase Methode

Das Enzym Glucose - Dehydrogenase (Gluc - DH) katalysiert die Oxidation von Glucose nach folgender Gleichung:

$$\text{D - Glukose} + \text{NAD} \xrightarrow{\text{Gluc-DH}} \text{D - Gluconolacton} + \text{NADH} + H^+$$

Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucose-Konzentration proportional und kann dann photometrisch bestimmt werden.
Der Normalwert des Blutzuckers liegt nach dieser Methode bei 70 - 100 mg/ml.

Freie Fettsäuren und freies Glycerin

Tabelle 9

Pat. Nr.	FFS vor Piritramid	FGly vor Piritramid	FFS nach Piritramid	FGly nach Piritramid
1	0,63	0,15	0,83	0,17
2	0,74	0,18	0,79	0,18
3	0,46	0,16	0,57	0,14
4	0,49	0,07	0,82	0,1
5	0,99	0,28	0,71	0,4
6	0,54	0,12	0,63	0,10
7	0,29	0,18	0,20	0,46
8	0,35	0,18	0,49	0,12
9	0,48	0,16	0,42	0,13
10	0,30	0,18	0,23	0,06
11	0,70	0,46	0,95	0,47
12	0,32	0,12	0,25	0,09
13	0,75	0,14	0,68	0,14
14	0,80	0,20	0,96	0,17
15	0,99	0,19	0,87	0,12
16	0,77	0,16	0,34	0,07
arithm. Mittel	0,6	0,18	0,6	0,18

Die freien Fettsäuren wurden nach der Ingotest - Methode[R] bestimmt[1)] Sie werden in Kupfersalze übergeführt, mit Chloroform extrahiert und mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat zu einem gelblichen Farbkomplex umgesetzt.

1) Fa Boehringer Ingelheim Diagnostika: Ingotest [R]

Die Farbintensität ist proportional der Fettsäurekonzentration. Diese Farbintensität wird photometrisch bei 430 nm gemessen.

Die Bestimmung des freien Glycerin erfolgte nach der vollenzymatischen Methode der Triglyceride ^{R}.[1)]
Dabei wird das Serum ohne vorhergehende Verseifung eingesetzt. Die Triglyceride werden enzymatisch durch Lipase und Esterase gespalten, und das entstehende Glycerin in der von Glycerinkinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin - 3 - phosphat phosphoryliert.

$$\text{Glycerin + ATP} \xrightarrow{\text{Glycerokin.}} \text{Glycerin - 3 - phosphat + ADP}$$

Mittels Phosphokinase wird das entstehende ADP durch Phospho-Enol-Pyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt.

$$\text{PEP + ADP} \xrightarrow{\text{Phosphok.}} \text{Pyruvat + ATP}$$

Pyruvat wird durch NADH mittels Lactatdehydrogenase zu Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxydiert wird.

$$\text{Pyruvat + NADH}^{2} \xrightarrow[\text{dehydr.}]{\text{Lactat-}} \text{Lactat + NAD}^{+}$$

Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerin-Menge. Diese Menge läßt sich photometrisch bei 340 nm bestimmen.

---

1) Fa. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostika 1979
Triglyceride vollenzymatisch ^{R}

Normalwert für freie Fettsäuren: im Serum bis 0,7 mmol/l
Normalwert für freies Glycerin : 0,054 bis 0,18 mmol/l

e) Klinische Beobachtungen

Tabelle 10 [1)]

Pat. Nr.	Schläfrig	Übelkeit	Dauer	Urin-verhalten	Erbrechen
1	x	-	9,5 h	-	5 h später
2	x	-	6 h	-	-
3	x	-	8 h	-	-
4	x	-	immer	-	-
5	x	-	7,5 h	-	-
6	x	-	8 h	-	-
7	xx	-	9 h	-	-
8	x	-	6 h	-	-
9	x	-	8 h	-	-
10	xx	-	9 h	-	-
11	x	-	4 h	-	-
12	x	-	7 h	-	-
13	xx	-	9 h	-	-
14	xx	-	11 h	-	-
15	x	-	6 h	-	-
16	xx	-	12 h	-	-

1) Tabelle 10 und 11 verändert aus A. Holl, T. Terjesen and H. Breivik: Epidural versus general anaesthesia for total hip-arthroplasty in elderly patients ; in: Acta anaesthetica Scandinavia 1980,24, 279

Patient 11 1/2 Ampulle Fortral danach 3 1/2 h schmerzfrei
Patient 15 1/2 Ampulle Atosil 24^{00} , 1/2 Amp. Fortral

Die Kreislaufverhältnisse der Patienten erwiesen sich postoperativ als stabil.
Auffällig war, daß alle Patienten nach der Peridural-analgesie mit Piritramid sehr müde wurden und einschliefen.Die Patienten befanden sich jedoch in einem ansprechbaren Zustand; man konnte sich sehr gut mit ihnen unterhalten, ohne das Gefühl zu haben, daß die Patienten "abwesend" seien.
Übelkeit trat bei keinem Patienten auf. Eine Patientin mußte mehrmals erbrechen, allerdings 5 Stunden nach der periduralen Analgesie, so daß dieses Ereignis nicht unbedingt auf die Medikation mit Piritramid zurückgeführt werden muß. Bei der Patientengruppe, die mit der doppelten Dosis behandelt wurde, war bei einzelnen Patienten eine stärkere Sedierung festzustellen. In einem Fall trat nach doppelter Dosierung eine Harnverhaltung auf, sodaß Katheterurin entnommen werden mußte.
Die Patienten wurden gebeten, den Zeitpunkt zu notieren, an dem erneut Schmerzen auftraten. Mit dieser Methode konnte man dann sehr einfach die Dauer der Analgesie bestimmen, da der Zeitpunkt des Analgesiebeginns ebenfalls festgehalten wurde.
Bei der Patientengruppe I lag die durchschnittliche Analgesiedauer bei 7,75 h, bei Gruppe II bei 9 h. Daraus kann ersehen werden, daß eine Verdoppelung der Dosis keine großen Vorteile bezüglich Analgesiedauer und Analgesieeintritt erbringt.
Eine Verdoppelung der Dosis führt meist nur zu einer stärkeren Sedierung der Patienten, was bei einer Schmerzfreiheit nicht unbedingt wünschenswert ist.

IV. DISKUSSION

Peridurale Piritramidinjektion bewirkt eine sehr gute dissoziierte Analgesie, d. h. Berührungs- und Druckempfinden sind nicht gestört.
Opiate behindern an spezifischen Rezeptoren im Rückenmark die Übertragung von C - Afferenzen und unterdrücken auf diese Art und Weise den Schmerz.[1)]
Die motorischen Funktionen sind durch epidurales Piritramid ebenfalls nicht eingeschränkt, auch konnte sich keine Sympatikusblockade nachweisen lassen, was sich durch Blutdruckabfall geäußert hätte. Die postoperativen Kreislaufverhältnisse sind nach Injektion von Piritramid unauffällig.
Die Wirkung von Piritramid tritt sehr schnell ein (5 min) wie auch die Wirkung anderer Opiate, so daß man eine schnelle Diffusion über die Dura mater annehmen muß, was auch die segmentale analgetische Wirkung der Opiate erklären würde.[2),3),4)]
Die kurze Latenzzeit (5 min) ist neben der enorm langen Wirkungsdauer (ca. 9 - 10 h) ein großer Vorteil der epiduralen Opiatanalgesie.

---

1) D. Bowsher: Pain pathsways and mechanisms; in: Anaesthesia, 1978, Vol. 33, 935

2) C. B. Pert, M. J. Kuhar, S. H. Snyder: Opiate receptor: Autoradiographic localisation in rat brain; in: Process of the national academic sience of the USA. 1976, Vol 73, 3729

3) M.J. Cousins, L. E. Mather, C. J. Glynn, P.R. Wilson, J. R. Graham: Selective spinal analgesia; in: The Lancet 1979, I, 1141

4) F. Magora, D. Olswang, D. Eimerl, J. Shorr, R. Katzenelson, S. Cotev, J.T. Davidson: Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions

Die ermittelte Wirkungsdauer stimmt mit Arbeiten von Zenz, Graham, Behar und anderen fast überein. Nur hat Piritramid eine längere Wirkungsdauer als die anderen Opiate. Diese lange Wirkungsdauer kann als Zeichen zu hoher Affinität zu den spezifischen Opiatrezeptoren im Rückenmark angesehen werden.[1)]
Da die verabreichte Dosis (7,5 mg) im Vergleich zur intramuskulären Piritramidinjektion (15 - 30 mg) sehr gering ist, kann dies als ein weiterer Vorteil der Periduralen Analgesie angesehen werden.
Sucht und Gewöhnung sind bei der periduralen Verabreichung noch nicht beschrieben worden, wohl aber bei einer i. m. Anwendung über eine längere Zeit (6 - 8 Wochen) bei einer Dosis von 15 - 30 mg .[2)] Bei Langzeitpatienten ist diese Suchtfreiheit von Piritramid von großem Vorteil.
Die arteriellen Blutgase hatten eine leichte Tendenz zu Hypoventilation, besonders bei der II. Gruppe. Es trat aber keine wesentliche Atemdepression auf. Ein atemdepressorischer Effekt ist erst ab 30 mg i. m. relevant.[3)]

---

zu 4) von Vorseite:
In: The British Journal of Anaesthesia, Vol. 52, 1980, 247

1) M. Zenz 1981

2) P. A. J. Janssen 1961

3) G. Hempelmann, G. Karliczek: Kreislaufwirkungen einer Neuroleptanalgesie mit Piritramid (Dipidolor^{R}) bei herzchirurgischen Eingriffen;
in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1974, Vol. 80, 246

Bei keinem Patienten waren Komplikationen in Form von Infektionen, Obstipation, Kreislaufbeschwerden oder Ähnlichem festzustellen. Um das Infektionsrisiko möglichst klein zu halten, wurden die Katheter nach der Untersuchung am gleichen Tage entfernt.

Wie bei Torda [1] beschrieben, waren nach der doppelten Menge Piritramid bei einer Patientin Miktionsbeschwerden im Sinne einer Harnverhaltung zu beobachten.

Auf Grund der Tatsache, daß die peridurale Anaesthesie eine gute Schmerzabschirmung vor der Analgesie gibt, und daß Hüftprothesen weniger schmerzhaft bei ruhiger Lage sind, war es nicht möglich anhand von laborchemischen Parametern eine Streß-Schutzwirkung der peridduralen Opiatgabe zu belegen

a) Vergleich von Piritramid mit Leitungsanästhetika

Piritramid hat nach Erfahrung von G. Hempelmann nicht nur als postoperatives Analgetikum, sondern sowohl bei der Prämedikation als auch als Bestandteil der Neuroleptanalgesie anstelle des Fentanyls seine Bedeutung.[2] Epidurales Bupivacain erzeugt genau so wie Morphin und andere Opiate eine totale Schmerzfreiheit allerdings mit dem großen Nachteil der Muskelschwäche.[3] Die Muskelschwäche ist bei älteren Patienten unerwünscht, da sie möglichst früh mobilisiert werden sollten.

---

1) T. A. Torda 1979

2) G. Hempelmann 1974

3) M. Behar 1979

Behar konnte bei seiner Untersuchung mit epiduralem Morphin bei keinem seiner Patienten ein Zeichen von Sympatikusblockade, Berührungsempfindungsminderung, motorische Blockade oder cerebrale Sedation bzw. Depression feststellen.
Mit Piritramid kamen wir in unserer Untersuchung zum selben Ergebnis.

b) Vor- und Nachteile der periduralen Analgesie

Hole[1] stellte bei epiduraler Anästhesie einen um 3oo ml erniedrigten Blutverlust fest. Die postoperativen Komplikationen wie Nausea, Erbrechen, Wundhämatom und Wundinfektion waren in der Gruppe mit systemischer Anästhesie. Ein für ältere Patienten wichtiger Aspekt ist der Wegfall der postoperativen zentralen Veränderungen wie Gedächtnisschwäche u. ä., die man unter dem gemeinsamen Begriff der "mental changes" zusammenfassen kann.

Modig[2] verzeichnete eine signifikant erniedrigte Häufigkeit von Thromembolien bei älteren Patienten, die eine lange peridurale Anästhesie erhalten hatten, verglichen mit solchen Patienten mit einer systemischen Anästhesie bei HTP.

---

1) A. Hole 1980

2) J. Modig, A. Hjemsted, B. Sahlsted, E. Maripun, T. Saldem : The influence of epidural anaesthesia versus general anaesthesia on the incidence of thromboembolism after total hip replacement; in: Proceedings of Symposium: New aspects of regional anaesthesia, Düsseldorf, May 1979

Dirsen[1] hatte in seinem Untersuchungsgut ebenfalls keine Gedächtnisveränderungen, keine veränderten Parameter in der Atmung und keine motorischen Veränderungen. Es waren außerdem kein Blutdruckabfall und keine Vasokonstriktion in einem nicht betroffenen Bezirk nachzuweisen, d. h. es hatte keine Sympatikusblockade stattgefunden.
Verglichen mit anderen Opiaten (Pethidin, Perphenazin) hatten Patienten die mit Piritramid praeoperativ behandelt wurden den niedrigsten Narkosemittel- bzw. Analgetikaverbrauch.[2]

Nach Zenz[3] kann man die Vorteile der epiduralen Analgesie mit Piritramid so zusammenfassen:

- Geringe Dosis:	Ist erwünscht, besonders bei Langzeitpatienten, da über längere Dauer Sucht und Gewöhnung auftreten kann.
- Lange Wirkungsdauer:	Ist erwünscht, da man dadurch Analgetika einsparen kann, und postoperative Schmerzen sinnvoll bekämpfen kann.
- Keine Sedierung:	Ist erwünscht, besonders bei älteren Patienten mit denen eine Kooperation am Krankenbett sonst unmöglich wäre.

---

1) R. Dirksen, G. M. M. Nijhuis: Epidural Opiate and perioperative analgesia; in: Acta anaesthesia Scandinavia 1980, Vol. 24, 367

2) M. E. Tunstall 1974

3) M. Zenz 1980

- Keine motorische Blockade: Ist erwünscht, besonders bei alten Patienten um damit das Thromboserisiko und die Hypoventilation zu senken.
- Keine Sympaticusblockade: Eine Hypotonie und eine Vasokonstriktion ist ebenfalls unerwünscht wegen der schlechteren Gewebedurchblutung und der schlechteren Kreislaufsituation.
- Keine Atemdepression: wohl der wichtigste Punkt überhaupt
- Keine Tachyphylaxie
- Keine Suchtentstehung: Bei der niedrigen Menge periduralen Piritramids ist dies nicht möglich.

Börner et. al.[1] untersuchten die Liquor- und Gewebeverträglichkeit der Opiate und fanden heraus, daß Piritramid und Pantopon die beiden einzigen Opiate sind, bei denen die Patienten nach epiduraler Injektion über Schmerzen im Einstichgebiet klagen. Dies, so schlossen sie, infolge des sehr niedrigen pH von 3,96 rufe eine Gewebsreaktion und eine Eiweißausfällung im Liquor hervor. Die Autoren sind der Meinung, daß Piritramid und Pantopon die einzigen Opiate sind, die peridural nicht verwendet werden dürfen.

---

1) U. Börner, H. Müller, M. Stoyanov, G. Hempelmann: Epidurale Opiatanalgesie - Gewebe und Liquorverträglichkeit der Opiate; in: Der Anästhesist 1980, Vol. 29, 570

Ähnliche Erscheinungen wurden bei unserer Untersuchung bei keinem Patienten beobachtet. Kein Patient klagte, auch nicht auf Befragen, über Schmerzen oder Druckgefühl im Rückenmarksbereich.

Eine Dosisempfehlung für epidural injiziertes Piritramis zur Analgesie im Hüftbereich beläuft sich auf 7,5 mg mit 0,9 % NaCl auf 10 ml aufgefüllt. Mit dieser Dosierung erreicht man eine gute Analgesie ohne Atemdepression oder sonstigen Nebenwirkungen. Die Wirkungsdauer der Analgesie beläuft sich im Durchschnitt auf 8,5 h.
Diese Methode ist besonders bei älteren Patienten zu empfehlen, bei denen eine Mobilisation (ohne Schmerzen) möglichst früh erforderlich ist.[1)]
Falls nach versehentlich zu hoher Dosierung eine Atemdepression auftreten sollte, so ist diese mit den Antidoten (Lorfan, Narcanti) leicht zu beherrschen. Die Atemdepression kann ohne Beeinflussung der Analgesie antagonisiert werden.
Da die epidurale Analgesie mit Piritramid keine motorische Blockade verursacht, kann sie ohne Angst eine Atemlähmung zu bekommen, großzügig angewandt werden auch im Sinne von höher gelegenen Segmenten.[2)]

---

1) M. Zenz 1981

2) J. Leslie, E. Camparesi, B. Urban, Ph. Bromage: Selective epidural analgesia; in: The Lancet 1979/II, 151

c) Zusammenfassung

Piritramid (Dipidolor^{R}) wurde in der vorliegenden Arbeit auf seine Brauchbarkeit als epidurales Analgetikum untersucht. 16 Patienten mit orthopädischen Eingriffen wurden hierbei miteinander verglichen.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, solche die 7,5 mg Piritramid erhielten und Patienten die 15 mg Piritramid erhielten.
Es wurden die Blutgase, sowie einzelne Streßparameter wie Blutzucker, freie Fettsäuren und freies Glycerin bestimmt, um eine objektivierbarere Schmerzeinschätzung zu bekommen.

Die Analgesie tritt mit Piritramid innerhalb von 5 min. ein und hält im Durchschnitt ca. 8,5 h an. Nebenwirkungen wieAtemdepression etc. traten nicht auf. Alle Patienten waren mit der postoperativen Analgesie zufrieden.

Piritramid wurde durch diese Untersuchung als ein geeignetes postoperatives Analgetikum,besonders für ältere Patienten mit orthopädischen Eingriffen befunden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) M. Behar, F. Magora, D. Ohlswang, J. T. Davidson: Epidural morphine in treatment of pain. In: The Lancet, March 10, 1979, 527/529

2) Fa. Boehringer Mannheim GmbH Biochemica: Neutralfett (Triglyceride) und Glycerin. 1. Auflage 1973

3) Fa. Boehringer Ingelheim Diagnostika: Fettsäuren und unveresterte (freie) Ingotest 562751. Auflage 1976

4) U. Börner, H. Müller, M. Stoyanov und G. Hempelmann: Epidurale Opiatanalgesie. In: Der Anaesthesist 29, 570-571

5) D. Bowsher: Pain pathways and mechanisms. In: Anaesthesia, Vol. 33, 935-944, 1978

6) M. J. Cousins, L. E. Mather, C. J. Glynn, P. R. Wilson, J. R. Graham: Selective spinal analgesie. In: The Lancet, May 26, 1979, 141

7) R. Dirksen, G. M. M. Nijhuis: Epidural opiate and perioperative analgesia. In: Acta anaesthetica Scandinavia, 1980, 24, 367-374

8) D. B. Gibb, N. Pikler: Piritramide - a new long acting analgesic. In: Anaesthesia and intensiv care, Vol 1, Nr. 4, May 1973, 308-313

9) G. Hempelmann, D. Kettler, H. Holzhäuser, W. Hempelmann, I. Hensel, G. Karliczek und E. Kirchner: Kombinationsnarkose mit Piritramid (Dipidolor^{R})

am Menschen. In: Neuroleptanalgesie - Spezielle Probleme, Einsatz in der nicht-operativen Medizin. Bericht über das V. Internationale Bremer NLA-Symposium vom 21.-23. Mai 1971, Teil II. Herausgegeben von F. W. Henschel Bremen. F. K. Schattauer verlag Stuttgart - New York 1972

10) G. Hempelmann, G. Karliczek: Kreislaufwirkungen einer Neuroleptanalgesie mit Dipidolor^{R} bei herzchirurgischen Eingriffen. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 80, 1974, 246-250

11) A. Hole, T. Terjesen and H. Breivik: Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. In: Acta anaesthesia scandinavia, Vol. 24, 1980, 279-287

12) M. Holmdahl, J. Modig: The role of regional block versus parenteral analgesia in patient management with special emphasis on the treatment of postoperative pain. In: The British Journal of Anaesthesiology, Vol. 47, 1975, 264-270

13) Fa. Janssen GmbH Düsseldorf: Dipidolor^{R} zur Behandlung schwerer und schwerster Schmerzzustände. 4/1979

14) P. A. Janssen: Piritramid (R 3365), a potent analgesic with unusual chemical structure. In: Journal of Pharmacocinetics and Pharmacology, Vol. 13, 1961, 513-530

15) B. Kay: A clinical investigation of Piritramide in the treatment of postoperative pain. In: Postoperative Schmerzbekämpfung Schattauer 1972

16) A. Läwen: Über die Verbindung der Lokalanästhesie mit der Narkose, über hohe Extraduralanästhesie und epidurale Injektionen anästhesierender Lösungen bei tabischen Magenkrisen. In: Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie Vol. 80, 1912, 191

17) J. Leslie, E. Camparesie, B. Urban, Ph. Bromage: Selective epidural analgesia. In: The Lancet, 1979/II, 151

18) P. Lübke und K. Bihler: Klinische Erfahrungen mit Dipidolor^{R}. In: Postoperative Schmerzbekämpfung - bericht über das V. Internationale Bremer Symposium der NLA vom 21.-23. Mai 1971, Teil I; F. K. Schattauer verlag Stuttgart - New York 1972

19) F. Magora, D. Ohlswang, D. Eimerl, J. Shorr, R. Katzenelson, S. Cotev and J.T. Davidson: Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions. In: The British Journal of Anaesthesia, Vol. 52, 1980, 247

20) Fa. E. Merck Diagnostika Darmstadt: Die Gluc-DH-Methode 14055

21) J. Modig, A. Hjemsted, B. Sahlsted, E. Maripun, T. Saldem: The influence of epidural anaesthesia versus general anaesthesia on the incidence of thromboembolism after total hip replacement. In: Proceedings of Symposium: New aspects of regional anaesthesia, Düsseldorf, May 1979

22) C. B. Pert, M. J. Kuhar, S. H. Snyder: Opiate receptor: Autoradiographic localisation in rat brain. In: Process of the national academic sience of the USA, Vol. 73, 1976, 3729

23) W. Rick: Klinische Chemie und Mikroskopie: Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1977, 177

24) R. F. Schmidt, G. Thews: Physiologie des Menschen. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1977, 122 und 663

25) D. B. Scott: Management of extradurale Block during surgery. In: The British Journal of Anaesthesia, Vol. 47, 1975, 271-272

26) D. B. Scott, E. C. Huscisson: Graphic representation of of pain. In: Pain, 1976, 175

27) W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, 298

28) S. H. Snyder: Opiate receptor in normal and drug altered brain function. In: Nature, Vol. 257, Sept. 18 1975, 185-189

29) S. H. Snyder: Opiate receptors in the brain. In: The New England Journal of Medicine, Vol. 296, Nr. 5, 1977, 266-271

30) T. A. Torda: Epidural analgesia with morphine, a preliminary communication. In: Anaesthesia and Intensive Care, Vol. 7, 1979, 367

31) M. E. Tunstall, T. W. Ogg: Piritramide and pethidine. A comparision of their use as supplements in general anaesthesia. In: Anaesthesia, Vol. 29, 1974, 728-32

32) J.K. Wang, M. D. Lee, A. Nauss, J. E. Thomas: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. In: Anaesthesiology, Vol. 30, nr. 2, Feb. 1979, 149

33) M. Zenz, S. Piepenbrock, B. Otten und G. Otten: Epidurale Morphin - Injektion zur Schmerzbekämpfung. In: Fortschritte der Medizin, Vol. 98, Nr.9, 1980, 306-308

34) M. Zenz, S. Pieoenbrock, B. Otten, G. Otten und R. Neuhaus: Peridurale Morphin - Analgesie. I.Postoperative Phase. In: Der Anästhesist, Vol. 30, 1981,77/82

Herrn Prof. Dr. med. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas und seine gute Beratung während meiner Arbeit recht herzlich danken.

Lebenslauf

Am 20. April 1952 wurde ich, Dieter Wellinger, als Sohn des Emil Wellinger und seiner Ehefrau Emilie, geb. Stäbler in Stuttgart geboren.
In Stuttgart besuchte ich die Grundschule und das Schickhardt - Gymnasium, an dem ich 1972 das Abitur ablegte.
Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Volkswirtschaftslehre.
Im Wintersemester 1976/77 begann ich an der Universität in Bochum das Medizinstudium. Von Bochum wechselte ich an die Universität nach Ulm, anschießend nach Tübingen.